UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 1971 **N° 230**

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME MONONUCLEOSIQUE APRÈS CHIRURGIE CARDIAQUE

THÈSE

Pour le doctorat en médecine

Présentée et soutenue publiquement en novembre 1971

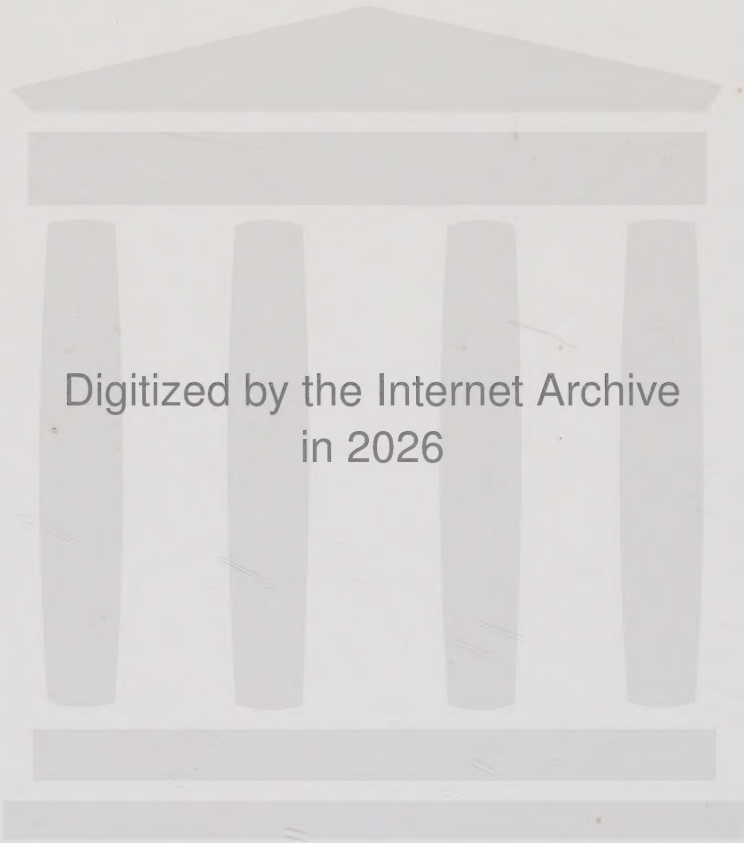
par

Pierre-Paul GARCIA

Membres du Jury

MM. DARDENNE — *Président*
ENJALBERT
CALAZEL — *Assesseurs*
MONNIER
SALVADOR — *Suppléant*

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0067

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 1971 **N° 230**

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME MONONUCLEOSIQUE APRÈS CHIRURGIE CARDIAQUE

THÈSE

Pour le doctorat en médecine

Présentée et soutenue publiquement en novembre 1971

par

Pierre-Paul GARCIA

Membres du Jury

MM. DARDENNE — *Président*
ENJALBERT
CALAZEL — *Assesseurs*
MONNIER
SALVADOR — *Suppléant*

CEPADUES
29, boul. Canrot, 29
TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1e Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN
3e Vice-Président	M. MOUNIQ

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET	Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Doyen honoraire	M. BRUSTIER		
Professeur honoraire	M. VALLOIS	Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. TAPIE	Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. DELAS	Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. RISER	Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. BUGNARD	Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. VINCENT		
Professeur honoraire	M. MOREL	Professeur honoraire	M. FABRE P.
		Professeur honoraire	M. JAHIER

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Anatomie Pathologique	M. FABRE J.
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Anatomie Appliquée	.....
Clinique Chirurgicale	M. FICAT	Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Bactériologie	Mme ENJALBERT
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Biophysique Médicale B	M. BRU
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M.	Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Chimie Biologique	M. VALDIGUIE
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Electro-Radiologie	M. MARQUES
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Embryologie Générale	M. BROUSSY J.
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Hématologie	M. RUFFIE J.
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Histologie	M. BIMES
Clinique Médicale de la première enfance	M.	Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES		M. DENARD
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Immunologie	M. DUCOS
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Pathologie Chirurgicale	M. DA BRIN
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillofaciale	M. CALVET	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD
		Pathologie Médicale	M. RIBAUT
		Physiologie	M. LAPORTE Y.
		Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET
		Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.
		Thérapeutique	M. DARNAUD

Clinique de Pneumo-Phtisiologie	M. DELAUDE
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES
Anatomie	M. BASTIDE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Physiologie	M. MONTASTRUC
		Physiologie	M. BESSOU
Chirurgie Générale	M. GEDEON	Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM		
Histologie et Embryologie	M. PLANEL		
Médecine Générale	M. RASCOL		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG	Médecine Générale	M. ARLET
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE	Pédiatrie	M. DALOUS
Carcinologie	M. ESTRADE	Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Psychiatrie	M. GAYRAL
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC
Electro-Radiologie	M. PONS	Pédiatrie	M. REGNIER
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Médecine Générale	M. RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	JUSKIEWENSKI	Médecine du travail	M. PUJOL M.
Anesthésiologie	M. VIRENQUE	Nephrologie	M. CONTE J.
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.
Biophysique	M. REGIS	Orthopédie, Traumatologie,	
BIOPHYSIQUE	M. GUIRAUD R.	Chirurgie plastique	M. UTHEZA G.
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Parasitologie	M. LARROUY
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Physiologie	M. GERAL J.P.
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER	Physiologie	M. PAGES B.
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	SOLEILHAVOUP	Radiologie	M. COMBES P.
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Rhumatologie	M. FOURNIE A.
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Urologie	M. PONTONNIER F.
Médecine Interne	M. LE TALLEC		
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF		

AGREGES

Chirurgie	M. GAUBERT	Ophtalmologie	M. BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES
Pathologie Chirurgicale	M. DIEULAFE	Obstétrique	M. ESPAGNO G.

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M. LABOUCARIE

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU J.P.

A MON PERE A MA MERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES ONCLES ET TANTES

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

avec toute ma reconnaissance
et mon affection.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DARDENNE

Professeur de Clinique Médicale et Cardiologique
Médecin des Hôpitaux

Nous avons apprécié votre enseignement et nous tirons grande leçon de votre souci du bien-être du malade qui est pour nous le meilleur exemple qui puisse être être.

***Vous** nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail. Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre déférente admiration.*

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur ENJALBERT

Professeur de Clinique Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgien des Hôpitaux
Directeur de l'UER des Sciences Médicales
Toulouse-Rangueil

Vous nous faites un très grand honneur en acceptant de juger ce travail. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur CALAZEL

Professeur de Cardiologie Clinique et Expérimentale
Médecin des Hôpitaux

Nous avons grandement bénéficié de votre enseignement et nous en gardons un souvenir précieux.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde reconnaissance.

Monsieur Le Professeur MONNIER

Professeur d'Hygiène et de Médecine Sociale
Médecin des Hôpitaux
Directeur de l'UER des Sciences Médicales
Toulouse-Purpan

Nous tenons tout particulièrement à vous remercier pour votre enseignement et nous vous prions de croire à notre très sincère gratitude pour nous avoir permis de compléter ce travail.

Monsieur Le Professeur SALVADOR

Maitre de Conférence Agrégé de Thérapeutique,
Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle,
Hydrologie
Médecin des Hôpitaux

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir en de nombreuses circonstances largement contribué à notre formation médicale.

Vous avez accepté avec tant d'amabilité de siéger à notre jury de thèse. Qu'il soit le témoignage de notre sincère et respectueux attachement.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

et tout particulièrement à

Monsieur le Professeur PLANQUES

Professeur de Médecine Légale et Médecine du Travail

Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions de l'amabilité avec laquelle vous nous avez accueilli dans votre service.

Notre formation doit beaucoup à votre exemple d'homme et de clinicien.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde gratitude, et notre profond respect.

Monsieur le Professeur ARMENGAUD

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Médecin des Hôpitaux

Dont l'exemple et les conseils ont été précieux. Nous avons pu bénéficier de votre enseignement remarquable par sa rigueur et sa clarté.

Qu'il nous soit permis de vous dédier ce travail.

A NOS CAMARADES D'ETUDE

et tout particulièrement à notre ami

J. MARCO *interne des hôpitaux dont l'expérience et la gentillesse nous ont été un précieux soutien.*

SOMMAIRE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE SYNDROME MONONUCLEOSIQUE APRES CHIRURGIE CARDIAQUE.

I - INTRODUCTION 2

II - OBSERVATIONS 5

III - COMMENTAIRES 15

1 - GENERALITES. CONCEPTION ETIOPATHOGENIQUE ACTUELLE DES SYNDROMES MONONUCLEOSIQUES 17

2 - SYNDROME MONONUCLEOSIQUE APRES CHIRURGIE CARDIAQUE 21

A/ HISTORIQUE 21

B/ FREQUENCE 22

C/ CLINIQUE 23

D/ BIOLOGIE 26

E/ DIAGNOSTIC 31

F/ DISCUSSION ETIOPATHOGENIQUE 36

G/ EVOLUTION ET TRAITEMENT 48

IV - CONCLUSIONS GENERALES 51

- I -

INTRODUCTION

Nous avons constaté à trois reprises, des états fébriles associés à des désordres hématologiques, chez des malades ayant subit une intervention cardiaque sous circulation extra-corporelle.

Nous avons alors été amené à discuter un fait nouveau, de connaissance relativement récente, décrit sous le nom de "syndrome mononucléosique post-chirurgie cardiaque".

Il nous a paru intéressant de rapporter ces trois observations et d'essayer de faire une étude d'ensemble de ces syndromes.

- II -

OBSERVATIONS

Numéro 1 -

Monsieur RIG. 49 ans, présentant une insuffisance mitrale ancienne est opéré le 20 avril 1971 sous circulation Extra-Corporelle pour mise en place d'une valve de Starr Mitrale.

Dans les suites opératoires une poussée d'insuffisance cardiaque impose un repos strict et une thérapeutique tonicardiaque et dépletive associées aux anti-coagulants.

Un mois après l'intervention (21.05.1971) apparait brutalement une fièvre à grandes oscillations aux alentours de 39° (fig.1) associée à des signes biologiques d'inflamation :

- V S = 97 - 110
- Fibrinémie = 6,40 gr.
- Electrophorèse = 23 % de gammaglobuline.
- Formule numération =
  - Hématies : 4.320.000
  - Leucocytes : 6.300
    - Polynucléaires neutrophiles : 66 %
    - Polynucléaires éosinophiles : 1 %
    - Polynucléaires basophiles : 2 %
    - Lymphocytes : 21 %
    - Monocytes : 10 %

L'examen clinique ne permet de suspecter aucun foyer infectieux.

- L'examen pulmonaire est normal.
- Il n'existe ni adénopathie, ni splénomégalie, ni signe cutané.

L'état général reste très bon, sans asthénie, contrastant avec la persistance de l'état fébrile.

Par ailleurs, urocultures, culot et compte d'Addis permettent d'éliminer une infection urinaire latente.

La possibilité d'une infection de la prothèse est soulevée et huit hémocultures sont pratiquées : elles restent stériles.

Les bilans hépatiques perturbés, (Tableau n° 3) malgré une recherche d'antigène Australia négative à deux examens successifs, orientent vers la possibilité d'une hépatite infectieuse débutante.

Les examens inflammatoires montrent une persistance de la vitesse de sédimentation aux alentours de 100 (Tableau n° 1) et d'une hypergammaglobulinémie d'environ 30 % (Tableau n° 3).

Sur les formules numérations apparait une neutropénie avec lymphocytose relative et monocytose.

Le 7 Juin 1971, l'examen de la lame de numération montre en plus de la forte proportion d'éléments mononucléés, une hyperbasophilie cytoplasmique de la majorité de ces cellules (Tableau n° 2).

L'allure générale de cette formule évoque un syndrome mononucléosique.

Une enquête biologique est pratiquée à la recherche d'une étiologie de ce syndrome mononucléosique.

- La réaction de PAUL BUNNEL DAVIDSON et M N I test sont négatifs.

- La recherche du virus EBSTEIN-BARR montre un titre élevé d'anticorps sur deux prélèvements successifs : 1/640 et 1/1280.

- La fixation du complément du cytomégalovirus est négative au 1/8ème à deux prélèvements.

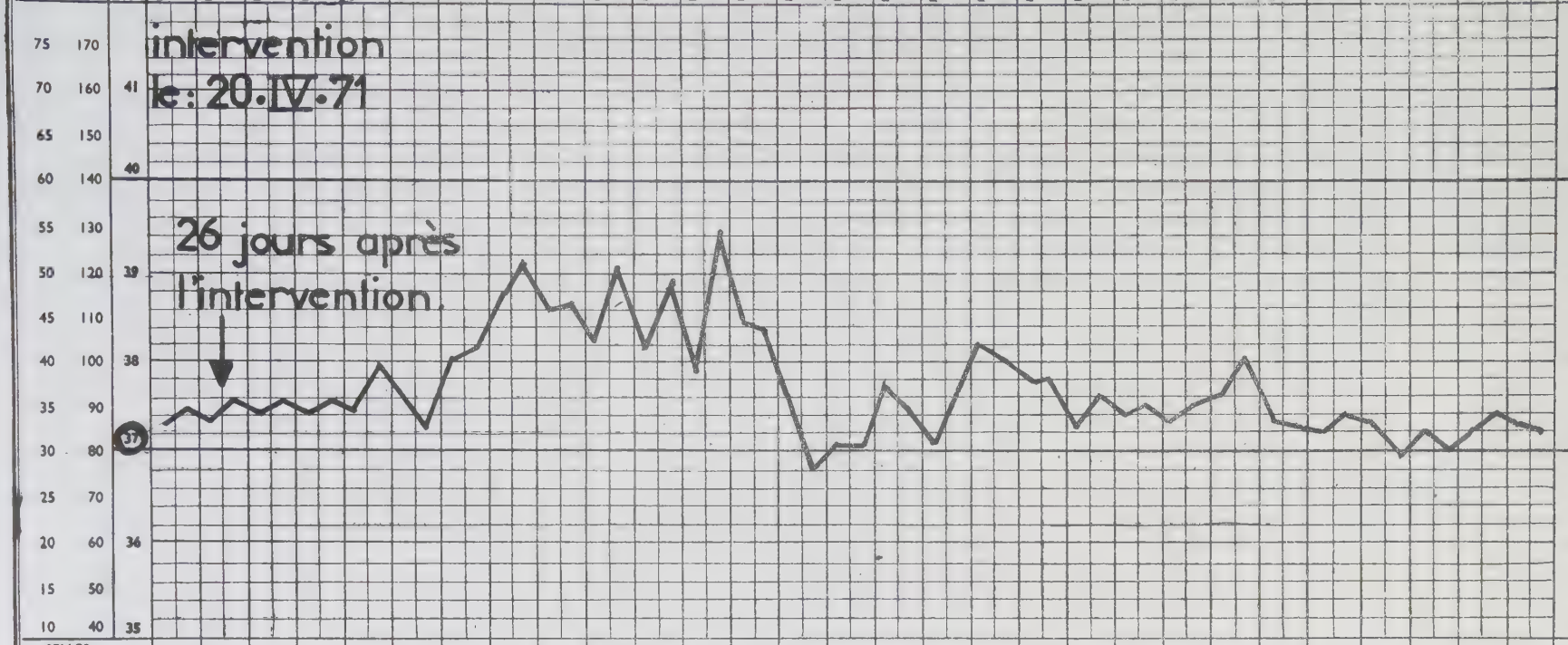
NOM RIG. Prénoms Age 49 Diagnostic Stenose Mitrale

MOIS mai juin

JOURS ou MOIS 16 18 20 22 24 26 28 30 1 3 5 7 9 11

Jours de la maladie

RESPIR. 80 POULS 180 TEMP 42°



SELLES

THÉRAPEUTIQUE

V.S.H 60 -102 | 82 -110 | 97 -111 | 66 -110 | 80 -108 | 56 -95

TABLEAU N° 2

EVOLUTIONS DES FORMULES NUMERATIONS OBSER. N° 1

	14-05	21-05	23-05	26-05	07-06	14-06	22-06
HEMATIES	4.300.000	4.320.000	4.250.000	4.300.000	4.300.000	4.120.000	4.000.000
LEUCOCYTES	6.200	6.300	5.100	5.300	14.400	9.800	9.700
POLY							
. NEUTRO.	75 %	66 %	67 %	66 %	56 %	27 %	25 %
. EOSINO.	2 %	1 %	2 %	4 %	0 %	0 %	1 %
. BASO.	0 %	2 %	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %
LYMPHO.	15 %	21 %	20 %	21 %	21 %	53 %	60 %
MONO.	8 %	10 %	11 %	9 %	11 %	19 %	11 %
AUTRES ELEMENTS POLYMORPHES HYPERBASOPHILES					11 %	11 %	3 %

BILANS BIOLOGIQUES - OBSERV. N° 1

	MAI			JUIN						
	13	17	23	1	3	4	7	14	18	28
FIBRINEMIE	6,60 g/l	6,40 g/l		5,75 g/l		5,39 g/l	3,85 g/l	4,40 g/l		
S G O T			135 u	220 u		220 u				
L D H			380 u	430 u		520 u				
PHOSPHATASES ALCALINES	140 u			500 u		570 u		230 u	210 u	
BILIRUBINE			10 mg/l	18 mg/l		16 mg/l		8 mg/l	7 mg/l	
ELECTRO-PHORESE PROTEINES	79 g/l		75 g/l				75 g/l			71 g/l
ALBUMIN.	50 %		52 %				51 %			57 %
ALPHA. 1 :	5 %		2 %				2 %			3 %
ALPHA. 2 :	6 %		7 %				7 %			4 %
BETA. :	16 %		9 %				9 %			11 %
GAMMA. :	23 %		30 %				33 %			25 %
TESTS HEPATIQUES					GROS 1,2 HANGER +++ Mc. LAGAN . opac. 5,4. . clarif. +++			GROS 1,2 HANGER ++++ Mc. LAGAN . opac. 3,6 . clarif. ++		

Le sérodiagnostic de toxoplasmose est négatif.

L'enquête immunoélectrophorétique montre une image normale.

L'évolution clinique est très satisfaisante. Sans traitement on assiste à une normalisation de la courbe de température en 23 jours, alors que la vitesse de sédimentation sanguine reste accélérée.

Par ailleurs, l'état général et hémodynamique étant excellents, la sortie du malade est autorisée après 30 jours d'évolution.

En conclusion, un mois après la mise en place d'une Starr mitrale sous circulation Extra-Corporelle, apparition d'un syndrome mononucléosique à P.B.D. négatif, avec élévation significative du taux des anticorps fixant le complément pour le virus EBSTEIN-BARR, mais taux d'anticorps pour les cytomégalovirus bas à 2 examens successifs.

Numéro 2 -

Monsieur BRU, malade de 48 ans, présentant une endocardite bactérienne à entérocoque sur lésion aortique avec destruction valvulaire et insuffisance aortique maligne.

Après moins d'un mois de traitement antibiotique efficace l'intervention chirurgicale en urgence est décidée en raison d'une insuffisance cardiaque irréductible.

Le 21 Juin 1971, mise en place sous circulation Extra-Corporelle d'une valve de Starr aortique et plastie de la tricuspide.

Les suites opératoires immédiates sont satisfaisantes, compliquées cependant d'une embolie pulmonaire

et d'un épanchement pleural hémorragique récidivant.

L'antibiochérapie massive, associant 50 millions de Pénicilline et 1 gr de Streptomycine est maintenue jusqu'au quinzième jours après l'intervention.

La suppuration d'un hématome pariétal par un staphylocoque doré pathogène fait craindre un risque d'Endocardite et une antibiothérapie associant Kéflin* 8 gr + Gentalline* 120 gr/24 heures est instituée du 18ème jour au 30ème jour parallèlement aux soins locaux.

Le 17 Juillet 1971, soit 26 jours après l'intervention une reprise de la température avec grandes oscillations fait orienter vers la possibilité d'une infection de la prothèse, du fait de ces complications infectieuses. (Tableau n° 4).

Huit hémocultures restent stériles.

L'examen clinique montre un état général conservé, sans signes cutanés, sans modifications auscultatoires sans signe d'insuffisance cardique, sans adénopathie,sans splénomégalie. Le compte d'Addis est normal.

Les bilans inflammatoires montrent une vitesse de sédimentation modérément accélérée, (Tableau n° 4) une fibrinémie dans les limites de la normale, et une formule numération avec leucopénie à 4 100 et une lymphocytose relative. (Tableau n° 5).

A l'électrophorèse on note une hypergammaglobulinémie à 25 % (Tableau n° 6).

La succession des formules numérations (Tableau N° 5) permet de constater l'apparition d'une neutropénie avec lymphocytose et la présence de cellules hyperbasophiles mononucléosiques en grande proportion (25 %).

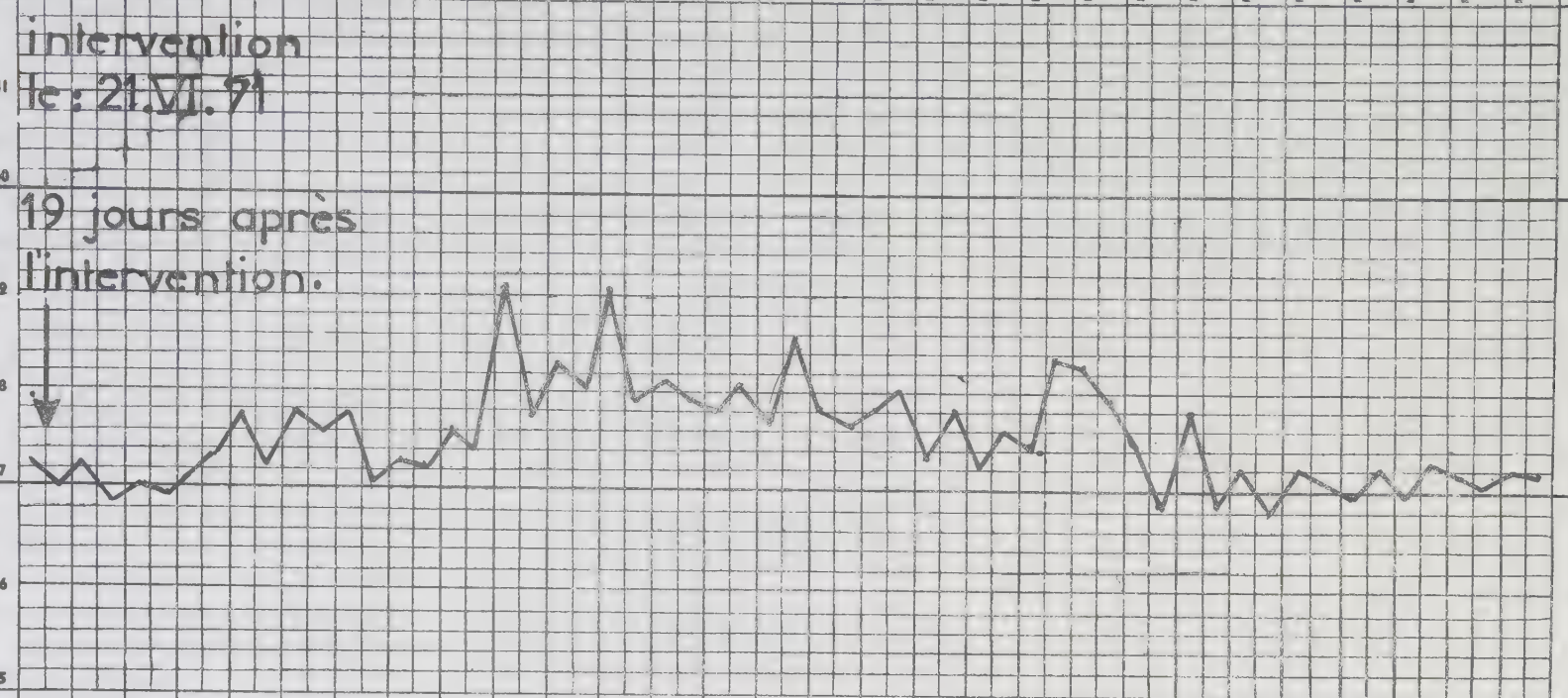
NOM BRU Prénoms Age 48 Diagnostic Starr. Aortique

MOIS d juillet août

JOURS ou MOIS 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 1 3 5 7

Jours de la maladie

RESPIR 80 / POULS 180 / TEMP 42°



SELLES

THÉRAPEUTIQUE

VSH 73 -95 33 -56 26 -50 13 -20 8 -15

TABLEAU N° 5

	JUILLET				AOUT			
	12	17	20	26	2	9	11	15
HEMATIES	4.040.000	4.650.000	4.760.000	4.510.000	4.050.000	4.200.000	4.220.000	4.200.000
LEUCOCYTES	4.800	5.600	4.100	4.200	10.000	6.700	5.400	6.200
POLY								
. NEUTRO.	84 %	72 %	69 %	62 %	17 %	24 %	49 %	69 %
. EOSINO.	0 %	3 %	1 %	0 %	1 %	0 %	1 %	1 %
. BASO.	0 %	0 %	1 %	0 %	3 %	0 %	0 %	0 %
LYMPHO.	13 %	19 %	24 %	29 %	51 %	60 %	30 %	23 %
MONO.	3 %	6 %	5 %	9 %	3 %	7 %	10 %	7 %
AUTRES ELEMENTS POLYMORPHES HYPER-BASOPHILES					25 %	9 %	10 %	

TABLEAU N° 6

	JUILLET					AOUT		
	1	5	12	19	26	2	9	11
FIBRINEMIE	4,70 g/l	4,05 g/l	4,70 g/l		3,30 g/l	2,20 g/l	2,70 g/l	2,70 g/l
S G O T	100 u	100 u	82 u		75 u			40 u
L D H	300 u	284 u	332 u		342 u			276 u
PHOSPHATASES ALCALINES	145 u	180 u	157 u		170 u			95 u
BILIRUBINE	19 mg/l	9 mg/l	10 mg/l		7 mg/l			8 mg/l
ELECTRO-PHORESE PROTEINES	58,5 g/l		59 g/l	65 g/l	66 g/l	65 g/l	63 g/l	69 g/l
ALBUMIN.	37 %		38 %	57 %	54 %	50 %	56 %	52 %
ALPHA. 1 :	9 %		8,5 %	5 %	5 %	4 %	3 %	4 %
ALPHA. 2 :	9 %		10 %	6 %	5 %	5 %	5 %	6 %
BETA. :	15,5 %		18,5 %	14 %	16 %	12 %	14 %	15 %
GAMMA :	29,5 %		25 %	18 %	20 %	29 %	22 %	23 %
TESTS HEPATIQUES				GROS 1,4 HANGER ++ Mc. LAGAN 3,6				

Le diagnostic de syndrome mononucléosique est alors porté.

Une enquête étiologique est pratiquée.

- L'Osler est éliminé par les différents prélèvements restés stériles et la clinique.

- Les réactions P.B.D. + M.N.I. test négatif permettent d'éliminer une mononucléose infectieuse.

- La recherche d'anticorps EBSTEIN-BARR reste négative, le taux des anticorps fixant le complément restant bas à 2 prélèvements.

- Le sérodiagnostic de toxoplasmose est négatif.

- L'infection par cytomégalovirus est recherchée par méthode de dosage d'anticorps à deux prélèvements successifs mais des difficultés techniques n'ont pas permis la réalisation de ces dosages.

- Le bilan immunologique montre :

  - une image immunoélectrophorètique normale avec cependant une augmentation des gamma A globulines,
  - la recherche de cryoglobuline est négative,
  - le latex C.R.P. positif titre 4
  - la recherche d'anticorps antileucocytaire négative,
  - test de Coombs négatif.

L'évolution sans traitement est favorable avec apyrexie après 17 jours d'évolution.

Conclusion :

Syndrome mononucléosique apparu 26 jours après mise en place sous circulation Extra-Corporelle, d'une valve de Starr aortique, ayant fait craindre une surin-

fection de la prothèse étant donné les antécédents et le contexte infectieux immédiat.

Evolution favorable sans traitement. Trois mois après le bilan clinique et biologique est normal.

Numéro 3 -

Madame RAI. 58 ans, présentant une Endocardite à streptocoque fécalis sur maladie aortique préexistante. En raison de plusieurs rechutes septicémiques, malgré une thérapeutique antibiotique adaptée, l'intervention chirurgicale est décidée pour réaliser une ablation du foyer infectieux.

Le 14 Octobre 1970, mise en place d'une valve de Starr aortique.

Les suites chirurgicales sont satisfaisantes et la malade quitte le service du Professeur GADRAT le 16 novembre 1970 apyrétique, avec cependant une antibiothérapie de couverture (Céporexine*: 2 g/j).

Le 26 novembre 1970, soit quarante deux jours après l'intervention, on assiste à une reprise brusque de la température de type oscillant (tableau n° 7) autour de 38°5, sans altération de l'état général, sans splénomégalie, sans signes cutanés. La malade est réhospitalisée dans le service du Professeur GADRAT où deux orientations étiologiques sont envisagées :

- en premier, la possibilité d'une surinfection de la prothèse en raison des antécédents infectieux.

- d'autre part, une hépatite en raison d'un discret sub-ictère.

Les hémocultures restent stériles et les différents bilans hépatiques permettent d'éliminer une hépatite évolutive (Tableau n° 8).

La formule numération fait constater une discrète anémie (Tableau n° 9).

Le 3 décembre 1970, une nouvelle formule numération objective l'anémie à 3.700.000 mais de plus, montre une neutropénie à 46 %, une discrète lymphocytose et surtout la présence de 8 % d'éléments mononucléés hyperbasophiles faisant porter le diagnostic de syndrome mononucléosique.

L'enquête étiologique est pratiquée :
- le M.N.I. test = négatif
- le Moloney = négatif
- le PAUL-BUNNEL-DAVIDSON = négatif

La recherche de virus EBSTEIN-BARR s'avère négative, le taux d'anticorps fixant le complément restant bas à 2 prélèvements successifs.

La recherche de cytomégalovirus par culture de leucocytes est négative.

Un traitement est mis en oeuvre associant antibiothérapie et corticothérapie sans influence sur la courbe thermique qui se normalise après 20 jours spontanément.

Le reste de l'évolution est favorable et la malade est asymptomatique après un an de recul.

Conclusion :

Syndrome mononucléosique à P B D négatif après chirurgie cardiaque ayant fait craindre une surinfection valvulaire.
Guérison sans traitement et sans séquelle.

NOM RAI Prénoms Age 58 Diagnostic Stenr. Aortique

MOIS d novembre - décembre

JOURS ou MOIS 26 28 30 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21

Jours de la maladie

RESPIR 80 POULS 180 TEMP 42°

MATIN SOIR

intervention le : 14 · X · 70

32 jours après l'intervention -

16 · XI 26 · XI

SELLES

THÉRAPEUTIQUE

V.S.H 135 / 137 107 / 137 123 / 142 110 / 125 96 / 123 90 / 123

TABLEAU N° 8

	NOVEMBRE 70				DECEMBRE 70	
	6	13	27	30	17	
FIBRINEMIE	8,40 g/l		9,30 g/l			
S G O T			80 u	80 u		
L D H			580 u	600 u		
PHOSPHATASES ALCALINES			75 u	75 u		
BILIRUBINE			39 mg/l	11 mg/l		
ELECTRO-PHORESE PROTEINES	72 g/l	image immuno-électrophoré-tique normale	67 g/l		63 g/l	
ALBUMIN.	38,57 %		47,39 %		39,86 %	
ALPHA. 1 :	7,16 %		8,01 %		7,60 %	
ALPHA. 2 :	9,24 %		7,67 %		8,53 %	
BETA. :	21,02 %		16,72 %		14,06 %	
GAMMA. :	24,02 %		20,21 %		29,95 %	
TESTS HEPATIQUES			HANGER ++ Mc. LAGAN . Opac. : 1,4 . clarif : 0			

TABLEAU N° 9

	NOVEMBRE		DECEMBRE				JANVIER	
	13	27	3	10	17	23	4	11
HEMATIES	3.900.000	3.600.000	3.700.000	3.600.000	3.400.000	3.400.000	3.300.000	3.400.000
LEUCOCYTES	6.200	6.200	6.600	7.400	10.000	8.400	5.800	6.800
POLY								
. NEUTRO.	74 %	74 %	46 %	58 %	45 %	46 %	55 %	62 %
. EOSINO.	2 %	2 %	1 %	2 %	1 %	1 %	2 %	1 %
. BASO.	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
LYMPHO.	18 %	14 %	20 %	30 %	41 %	27 %	17 %	25 %
MONO.	6 %	10 %	25 %	7 %	10 %	22 %	23 %	11 %
AUTRES ELEMENTS POLYMORPHES HYPERBASOPHILES			8 %	3 %	3 %	4 %		

- III -

COMMENTAIRES

1 - GENERALITES - CONCEPTION ETIOPATHOGENIQUE DES SYNDROMES MONONUCLEOSIQUES.

Isolés cliniquement par PFEIFFER en 1889, sous le nom de "fièvre ganglionnaire ", décrits par TURCK en 1907, les syndrômes mononucléosiques groupent des états pathologiques très disparates tant du point de vue clinique qu'étiologique et qui n'ont comme seul critère commun que la réaction mononucléosique (MATHE-BERNARD)(10).

A la survenue de cette réaction mononucléosique s'attache une signification pathogénique univoque : elle est le témoin de l'hyperfonctionnement du système immunologique à une agression antigénique de quelque nature qu'elle soit.

Dans le premier temps, nous rappelerons :

- les principales généralités concernant les syndrômes mononucléosiques et leur conception étio-pathogénique actuelle.

- et ensuite, nous analyserons, à propos des 3 observations décrites, le syndrômes mononucléosique survenant après chirurgie cardiaque, qui sera l'objet de notre étude.

I - LE SYNDROME MONONUCLEOSIQUE ASSOCIE :

a) une réaction mononucléosique
b) une hyperplasie des organes hématopoïétiques

a) la réaction mononucléosique est constituée par :

- une augmentation du nombre des éléments mononucléés normaux : lymphocytes et monocytes, entrainant une leucocytose modérée et inconstante et une neutropénie relative.

- et la présence de cellules anormales à cytoplasme

-très basophile et qui sont pour la plupart des grands mononucléaires pouvant représenter 2 à 30 % des leucocytes.

b) l'hyperplasie des organes hématopoïétiques est le deuxième élément du syndrôme, en général assez importante, pouvant entrainer leur hypertrophie, intéressant ganglions, foie, rate.

L'hyperbasophilie est retrouvée aussi bien dans les éléments fixes du Système Réticulo-Endothélial : histioblastes et histiocytes que dans les cellules mobiles mononucléés.

II - CONCEPTION ETIOPATHOGENIQUE.

La conception actuelle des syndrômes mononucléosiques n'a été acquise qu'après plusieurs périodes de recherche.

- Une première période s'étend jusqu'à 1937. Après l'individualisation par PFEIFFER (57) des "fièvres ganglionnaires", de nombreuses observations similaires sont publiées tant en Europe qu'aux Etats-Unis.

Leur similitude clinique évolutive et hématologique tend à faire affirmer l'autonomie de l'affection : c'est la "mononucléose infectieuse" de SPRUNT et EVANS.

En 1932, la découverte par PAUL et BUNNEL (52) dans le sérum des mononucléosiques d'un taux élevé d'anticorps susceptibles d'agglutiner les hématies de mouton, marque l'apogée de cette conception uniciste. La "mononucléose" est considérée comme une maladie infectieuse dont il faut isoler l'agent causal.

- La deuxième période à partir de 1937 est marquée par des travaux ayant enlevé à la réaction mononucléosique toute spécificité étiologique.

Les recherches sérologiques de DAVIDSON (16) font d'une réaction quantitative, une réaction qualitative spécifique de certains états mononucléosiques, mais non de tous.

Ainsi furent isolés les syndromes mononucléosiques à réaction de PAUL et BUNNEL, DAVIDSON positif et d'autres à réaction négative.

Les travaux hématologiques ont permis de rattacher la cellule de TURCK au Système Réticulo-Endothélial et de montrer que sa libération et son passage en abondance dans la circulation témoignait d'une réaction du Système Réticulo-Endothélial à une agression antigénique (BESSIS).

En effet, le Système Réticulo-Endothélial par ses cellules fixes, les histiocytes et ses cellules mobiles, les monocytes, représente avec les lymphocytes, les cellules immunologiquement compétentes de l'organisme. Il est en jeu lors de toute agression antigénique de quelque nature qu'elle soit. Il faut donc voir dans la réaction mononucléosique la manifestation d'un processus immunologique intense.

Enfin, BERNARD ET MATHE en 1957 incriminent un virus à l'origine de tout syndrome mononucléosique.

Les recherches épidémiologiques ont permis parallèlement un démembrement des syndromes mononucléosiques isolant parmi ceux-ci une affection, touchant l'adulte jeune, d'origine virale, avec réaction P.B.D. positif pour laquelle l'appelation de "mononucléose infectieuse" a été réservée.

Enfin les recherches étiologiques ont permis de rattacher en 1968 par HENLE (31) la mononucléose à une infection par le virus EBSTEIN-BARR.

Parallèlement parmi les syndromes mononucléosiques à réaction de DAVIDSON négative était individualisé un cer-

tain nombre d'états infectieux et parasitaires.

Ainsi, on est progressivement arrivé à la classification étiologique actuellement admise des syndromes mononucléosiques qui est la suivante :

TABLEAU N° 10

I - LES SYNDROMES MONONUCLEOSIQUES à P.B.D. positif :

- MONONUCLEOSE INFECTIEUSE rattachée au virus EBSTEIN-BARR.

II - LES SYNDROMES MONONUCLEOSIQUES à P.B.D. négatif d'étiologies diverses.

- Infectieuses et parasitaires :
  - Toxoplasmose acquise
  - Brucellose
  - Typhoïde
  - Rickettsiose
  - Endocardite bactérienne
  - .....
- Virale :
  - Oreillons
  - Hépatite épidémique
  - Cytomégalovirus ?
- Syndromes mononucléosiques post-transfusionnels ou post-chirurgie cardiaque.

2 - SYNDROME MONONUCLEOSIQUE APRES CHIRURGIE CARDIAQUE

A - HISTORIQUE

Après les descriptions en 1957 par BERGSTROM et DAHLSTROM (9) de syndrome mononucléosique à réaction de PAUL-BUNNEL-DAVIDSON négative après chirurgie thoracique, c'est surtout à partir de 1960, avec la multiplication des interventions cardiaques sous circulation extra-corporelle que les anomalies hématologiques du syndrome mononucléosique ont été décrites :

- KREEL rapporte : six cas en 1960. (42)
- WHEELER : six autres cas en 1961 (66)
- Mais c'est principalement SEAMAN et STARR qui en font la meilleure description de onze observations en 1962. (62)
- PEROLLIE et COLL en décrivirent trois cas la même année.
- HOLSWADE et ANDERSON décrivirent en 1963 respectivement quatorze cas et un cas. (32) - (I)
- SMITH décrivit neuf cas en 1964. (63)

L'étiologie soupçonnée de ce syndrome mononucléosique est alors l'oxygénérateur de la circulation extra-corporelle.

En France, BASTIN et ses collaborateurs (7) décrivirent en 1964 dix huit cas de syndromes mononucléosiques dont quinze sous circulation extra-corporelle.

ROSS, la même année décrit onze cas dont la majorité après coeur ouvert. (61)

En 1968, KAÄRIÄINEN et KLEMOLA mentionnent l'ascension des anticorps pour le cytomégalovirus dans quatre cas et incriminent pour la première fois le cytomégalovirus. (37)

La même année, LANG isole le cytomégalovirus

dans les urines, la gorge et le sang de trois de leurs malades ayant fait un syndrome mononucléosique après chirurgie cardiaque. (44)

En 1969, FOSTER et JACK en décrivirent six cas avec mise en évidence du virus dans le sang et les urines. (24)

B - FREQUENCE

La fréquence exacte des syndromes mononucléosiques après chirurgie cardiaque est difficile à apprécier pour différentes raisons :

1) On ne dispose actuellement que d'un nombre limité de cas décrits par la littérature.

2) Certaines séries publiées ne sont souvent pas rapportées au nombre d'interventions de chirurgie cardiaque.

3) Beaucoup de cas semblent passer inaperçus ou n'ont pas été publiés du fait, soit de la non certitude du diagnostic, soit de leur caractère équivoque.

Cependant dans les observations rapportées par la littérature, nous avons pu relever des chiffres variant entre 3 % (45) et 16,6 % (22) pour un total de mille trois cent soixante huit interventions avec une valeur moyenne de fréquence égale à 6,6 %. (tableau n° 11)

Pour les 71 malades opérés dans le service du Professeur ENJALBERT, nous avons noté durant la période s'étendant du 1er Septembre 1970 au 1er Octobre 1971, trois cas, soit une moyenne de 4,2 %. Il n'est pas exclu cepedant que ce chiffre soit sous estimé.

TABLEAU N° 11

NOMS		NOMBRE D'INTERVENTIONS	
FOSTER	30	180	16,6 %
HOLSWADE	14	170	8,2 %
LANG	4	131	3 %
REYMAN	16	380	4,2 %
SEAMAN	11	280	4 %
SMITH	9	173	5,2 %
WHELLER	6	54	11,1 %
TOTAL	90	1368	6,6 %

FREQUENCE DES SYNDROMES MONONUCLEOSIQUES APRES CHIRURGIE CARDIAQUE SOUS CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE, PAR RAPPORT AU NOMBRE D'INTERVENTIONS.

C - CLINIQUE

Les divers éléments cliniques qui composent le syndrome mononucléosique ont des valeurs inégales du fait de la variabilité de leur fréquence.

Il nous a paru intéressant d'étudier leur fréquence à travers une revue de la littérature.

I - La fièvre

Est le premier symptôme du fait de sa fréquence et de son importance comme élément d'appel.

Elle est en effet quasi constante (plus de 90 %) mais à quelques exceptions près cependant :

- deux cas sur six pour WHEELER (66)
- deux cas sur neuf pour SMITH (63)
- sur les cinquante cas rapportés dans la thèse de GRADVOHL P. (27) trois cas de syndrome mononucléosique sans fièvre sont décrits.

Soit sur l'ensemble dans près de 11 % des syndromes mononucléosiques apyrétiques ont été découverts.

a) Date de survenue :

La fièvre apparait entre le 8ème jour post-opératoire au plus tôt pour STARR (62) et le 48ème jour post-opératoire au plus tard pour WHEELER (66). La moyenne étant au :

- 25ème jour pour STARR
- 30ème jour pour WHEELER
- 19ème jour pour SEAMAN
- 27ème jour pour SMITH
- 22ème jour pour BASTIN

soit donc 27 jours.

b) le mode de début :

est généralement franc dans son installation et dans son intensité, tranchant le plus souvent

avec l'état sub-fébrile post-opératoire. Quant à l'allure de la courbe, il est impossible de la caractériser : elle peut évoluer sur n'importe quel mode (en plateau, oscillante, ou bien ondulante).

c) la durée :

de l'épisode fébrile est en moyenne de 39 jours pour CALAMY (11) et de 35 jours pour WHEELER (66) ainsi que pour SMITH (63) chez qui la durée sera de huit jours au moins et de cent jours au plus. Puis la défervescence s'effectue en quelques jours.

Dans nos observations, dans tous les cas, nous avons noté une réaction thermique qui a eu lieu respectivement au 31 ème jour, 28ème jour, et 42 jour, soit une moyenne de 33 jours, chiffre en concordance avec les données de la littérature.

II - L'état général

reste toujours bon, ce qui est une des caractéristiques principales du syndrome mononucléosique et qui le différencie notamment de la mononucléose infectieuse et des autres complications post-opératoires.

La tolérance à l'égard de l'état fébrile est telle que certains auteurs ont même affirmé que le diagnostic du syndrome mononucléosique devait être écarté s'il s'accompagnait d'altération de l'état général.(12)

III - La Splénomégalie

C'est un signe important parce que fréquent et qui peut faire redouter l'Osler.

- Pour WHEELER et SMITH, la splénomégalie est constante. (66)(63)
- HOLSWADE la retrouve dans 80 % des cas (32)

- GRADVOHL dans 72 %. (27)
- CALAMY la signale dans 52 % des cas. (12)
- SEAMAN seulement dans 27 % des cas. (62)

Sa découverte est postérieure à la montée fébrile, son importance est en général modérée, ce qui explique qu'elle puisse passer inaperçue.

Sa disparition est très lente et WHEELER (66) signale un cas où la rate persiste un an après l'intervention.

Dans nos observations, elle n'a jamais été retrouvée.

IV - Les Adénopathies

sont présentes dans 20 % des observations rapportées par GRADVOHL. (27)

CALAMY ne les retrouve que dans 4 % des cas.(12)

Enfin, elles sont absentes pour WHEELER, SEAMAN et STARR. (66)(62)

Ces adénopathies qui sont donc rarement observées sont, quand elle existent : cervicales bilatérales, peu douloureuses et de type inflammatoire.

C'est un élément qui permet de faire une distinction supplémentaire entre la mononucléose infectieuse et le syndrome mononucléosique.

V - Les manifestations cutanées

sont classées parmi les signes rares. Ces manifestations peuvent être de deux types :

- soit érythémato-prurigineuse,
- soit purpurique, pétéchiale discrète et fugace notée avec une fréquence de 15 % par CALAMY. Cela survenant quelques jours après l'apparition de la fièvre.

Du fait de leur discrétion et de leur fugacité, ces

signes doivent être plus fréquents qu'il ne le paraitrait, pouvant orienter à tort vers le diagnostic d'endocardite bactérienne.

Dans nos observations, ces signes cutanés n'ont jamais été mis en évidence.

VI - L'hépatomégalie

est ininterprétable pour le groupe de malades qui nous concerne, car ils ont souvent un long passé de foie cardiaque.

Quant à l'ictère, bien que d'interprétation difficile il peut se voir au cours du syndrome mononucléosique avec atteinte des tests hépatiques.(15). Il est cependant toujours très discret. Nos malades n° 1 et 3 ont présenté un subictère fugace.

SIGNES BIOLOGIQUES

Les signes cliniques n'ayant que valeur d'orientation ce sont les signes biologiques, essentiellement l'hémogramme, qui vont permettre d'affirmer le syndrome mononucléosique.

I - L'hémogramme

Les chiffres de globules rouges sont en général peu modifiés. Il a cependant été décrit des anémies hémolytiques dans certains cas auto-immunes (38)(41)(55) avec présence d'anticorps anti-érythrocytaires.

Les chiffre des leucocytes est variable suivant les observations, entre 4.000 et plus de 21.000, la leucocytose étant toujours inconstante, la moyenne se situant autour de 8.000, donc un chiffre sensiblement normal.

La neutropémie est presque constante, le pour-

centage des polynucléaires variant entre 13 et 71 % avec une moyenne de 38 %. (12)

Les cellules mononucléés sont en général toujours majorées,la lymphocytose représentant plus de 60 % des leucocytes.

Il existe donc toujours une inversion de la formule leucocytaire dans les syndromes mononucléosiques post-transfusionnels.

Les cellules atypiques monqnucléées à cytoplasme hyperbasophile sont les éléments essentiels qui permettent d'affirmer le diagnostic.

Leur pourcentage est variable entre 3 et 60 %. FOSTER (23) exige pour affirmer le diagnostic de syndrome mononucléosique, la présence d'au moins 3 % de ces cellules dans la formule.

Elles proviennent de la transformation de lymphocytes. MATHE (47) a décrit 3 catégories de ces cellules atypiques hyperbasophiles les classant en fonction de critères morphologiques.

Ces cellules atypiques sont semblables aux cellules de la mononucléose infectieuse et également aux lymphocytes transformés qui se développent dans les cultures de leucocytes sanguins sous l'influence de la phytohémagglutinine. (68)

Etant donné qu'il existe de nombreux intermédiaires entre le lymphocyte normal et les cellules atypiques on ne peut jamais donner qu'un taux approximatif de ces cellules mononucléées hyperbasophiles.

- a) La date d'apparition de ces modifications hématologiques se situe en moyenne au 30 ème jours en post-opératoire.
- b) La disparition des éléments atypiques s'effectuant entre le 40ème et le 100ème jour soit en moyenne,

75 jours après l'intervention.

- c) La durée de persistance de ces cellules est d'environ 35 jours. Il est en fait probable que le début réel d'apparition des cellules atypiques soit un peu plus précoce dans un bon nombre de cas.

Il faut également souligner que leur découverte dans la formule sanguine est souvent décalée par rapport au début de la courbe thermique, ce qui peut orienter vers certains diagnostics erronés.

Dans nos observations, nous avons constaté, dans I cas, (n° 3) une anémie aux alentours de 3.300.000 globules rouges - chiffre atteint le 81ème jour après l'intervention - alors que le syndrome fébrile avait cessé et que la formule leucocytaire était en voie de normalisation. Etant donné le contexte biologique il s'agissait vraisemblablement d'une anémie hémolytique liée à la valve de Starr.

Les différentes numérations leucocytaires ont montré que la leucopénie est modérée dans les cas 2 et 3, plus nette dans le cas n° 1, aux environs de 4.000 éléments. Cette leucopénie relative s'est prolongée durant toute la durée de l'épisode fébrile.

Dans les trois cas, alors que la courbe thermique s'était normalisée, on a assisté à une poussée leucocytaire fugace et modérée.

Ces différentes formules concondent avec les données de la littérature : nous constatons une neutropénie moyenne de 30 % avec minimum de 17 % dans l'observation n° 1. Nous avons toujours noté une concordance entre la neutropénie et la lymphocytose relative. Ce mouvement est optimum tardivement, 42ème, 62ème et 73ème jour post-opératoire respectivement dans nos trois observations.

L'apparition de ces cellules hyperbasophiles est très tardive ainsi que fugace. Il a été noté jusqu'à

25 % de ces éléments dans notre observation n° 1. Dans les observations 1 et 2 ces éléments hyperbasophiles sont individualisés alors que la lymphocytose est le plus marquée.

Une éosinophilie a été décrite par certains auteurs (12) (27) (53), elle a toujours été modérée.

II - LE BILAN INFLAMMATOIRE

La vitesse de sédimentation est le plus souvent nettement accélérée. Dans les observations colligées par CALAMY (11)

- dans 55 % des cas elle est inférieure à 50 mm à la première heure.
- dans 35 % des cas, entre 50 et 100 mm
- dans 10 % des cas, supérieure à 100 mm à la première heure.

L'accélération de la vitesse de sédimentation est précoce par rapport aux autres éléments du syndrome. Elle est contemporaine de la montée thermique. Sa valeur reste à peu près stable pendant toute la durée de l'épisode fébrile. Enfin sa décroissance est tardive et sa normalisation souvent très postérieure à la défervescence thermique.

Dans nos 3 observations nous avons pu noter :

- l'accélération de la vitesse de sédimentation constante, franche, toujours supérieure à 50 mm à la première heure.
- qu'elle était dans tous les cas, antérieure à la poussée thermique avec légère décroissance pendant tout le temps que durait la fièvre.

Dans le cas n° 2 la normalisation correspond à la fin de l'épisode fébrile, dans les 2 autres cas, alors que l'apyrexie est obtenue, la vitesse de sédimentation persiste à 56 mm et à 90 mm

à la première heure.

L'électrophorèse des protides est modifiée dans 50 % des syndromes mononucléosiques avec une hyper-gammaglobulinémie pouvant atteindre 47 %. Cependant sa valeur oscille habituellement entre 21 et 31 % (7).

Cette hyper-gammaglobulinémie est le témoin de la réaction immunologique, reflet de l'hyperactivité du système réticulo-endothélial.

Dans nos observations nous avons noté une hyper-gammaglobulinémie maximum à 29,5 %, 29,95 % et 33 %.

Dans chacun des cas ces chiffres n'ont aucune correspondance avec les modifications hématologiques, ni avec les variations de la courbe thermique.

- L'immuno-électrophorèse montre constamment des images normales ou une hyper-gammaglobulinémie.

- La fibrinémie n'est en général que faiblement augmentée, restant inférieure à 5,50 gr/l dans 40 % des cas (12).

III - LES TESTS HEPATIQUES

Le foie faisant partie des organes du système réticulo-endothélial, il sera atteint lui aussi.

- L'atteinte biologique est quasi constante, elle se traduit par :

  une discrète augmentation des transaminases, toujours inférieure à 300 unités. (12)
  une réaction de Mac-Lagan et un Thymol test souvent perturbé.

- L'atteinte histologique est constante. Il s'agit ici d'infiltration par des cellules histio-

cytaires au niveau des espaces portes. Il existe comme dans la mononucléose infectieuse (CATTAN. 15.), une hyperplasie du système kupfferien avec infiltration péri-portale à cellules mononucléées pouvant former des nodules. L'infiltration intra-lobulaire est toujours beaucoup plus discrète.

Mais ces bilans hépatiques sont souvent difficiles à interpréter après chirurgie cardiaque ; en raison souvent d'un "foie cardiaque" ancien, et des altérations biologiques entrainées par la circulation extracorporelle.

Dans nos observations nous avons pu constater une augmentation modérée des S.G.O.T. avec un maximum à 220 U.I. pour le cas n° 2.

Les phosphatases alcalines sont modérément augmentées sauf pour le cas n° 2 où au 45ème jour après l'intervention elles s'élèvent à 570 U.

DIAGNOSTIC

I - DIAGNOSTIC POSITIF.

Le critère nécessaire pour affirmer le syndrome mononucléosique est la présence de cellules mononucléées atypiques, hyperbasophiles, FOSTER (23) exige au moins 3 % de cellules atypiques.

Deux raisons peuvent s'opposer à l'élaboration de ce diagnostic :

- tout d'abord les différents éléments du syndrome ne survenant que tardivement après l'intervention et étant par ailleurs remarquablement bien tolérés, les investigations hématologiques nécessaires au dignostic ne sont pas toujours pratiquées, d'autant que la fièvre

peut même dans certains cas être absente ou peu marquée. (64)(67)

- ensuite il est probable que lorsque ces cellules sont peu nombreuses, elles peuvent passer inaperçues surtout si un mauvais étalement de la lame rend difficile leur identification.

2 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

C'est certainement le problème le plus préoccupant. Les circonstances particulières de survenue de ces syndromes mononucléosiques et surtout leur mode de début fébrile amènent à discuter essentiellement les étiologies suivantes :

+ *Les causes loco-régionales :*

telles les suppurations pariétales, les hématomes en voie de résorbtion, les thrombophlébites et les embolies pulmonaires. En fait ces complications ne posent en général pas de problème de diagnostic mais il faut cependant savoir qu'elles peuvent être associées au syndrome mononucléosique.

+ *Les Surinfections des prothèses cardiaques :*

sont en fait le problème majeur des discussions. Elles sont relativement fréquentes (1,5 à 3,5 %) et du fait de leur taux de mortalité voisinnant 90 % elles constituent un pronostic si redoutable que dans tous les cas devant cette ascension thermique inexpliquée, il faut pratiquer obligatoirement une série d'hémocultures, d'autant que la traduction clinique de ces deux affections peut être identique.

Ainsi élévation thermique, accélération de la vitesse de sédimentation, les signes cutanés sont communs aux deux affections ; on peut même noter dans le syndrome

mononucléosique des hématuries microscopiques au compte d'Addis liées soit au traitement anti-coagulant, soit également à une glomérulopathie d'origine immunologique rattachée au cytomégalovirus. (37)

L'absence de leucocytose ne va pas à l'encontre du diagnostic de suppuration des prothèses (50 % des cas).

Trois arguments par contre sont en faveur du syndrome mononucléosique :

- la conservation de l'état général et en particulier la remarquable tolérance clinique, malgré dans certains cas une élévation thermique élevée. (obs. 1)

- la négativité des hémocultures,

- l'absence de modifications sthétacoustiques.

Au contraire, la virulence des germes en cause dans la surinfection des prothèses cardiaques, entraine le plus souvent :

- une altération rapide et marquée de l'état général
- des signes fréquents de désinsertion valvulaire.

Des hémocultures correctement réalisées permettent d'identifier le germe en cause.

Cependant, d'un point de vue pratique, la découverte des cellules mononucléées hyperbasophiles, ne doit pas faire écarter à priori le diagnostic de surinfection de la prothèse.

Il se peut en effet que la réaction mononucléosique soit concomitante de "l'endocardite" et soit alors le témoin de la réponse de l'organisme vis-à-vis de l'agent agresseur. Ainsi CALAMY (13) a recemment décrit 3 observations du syndrome mononucléosique associé à un "osler".

Donc comme nous l'avons dit l'institution d'hémocultures correctement réalisées doit rester un geste fondamental.

Dans nos 3 observations :

- soit du fait de l'antécédent de l'endocardite (Observation 2 et 3) soit en raison de la surinfection par staphylocoque doré de l'hématome pariétal dans l'observation n° 2, soit en raison du début thermique brutal, le diagnostic évoqué a toujours été le diagnostic de surinfection de la prothèse.

Dans tous les cas les hémocultures correctement réalisées ont toujours été négatives, et la persistance d'un excellent état général s'améliorant, nous a toujours fait mettre en doute ce diagnostic jusqu'à la découverte des cellules atypiques.

+ *Le syndrome post-cardiotomie :*

dont la fréquence est variable entre 10 et 20 % peut dans certains cas se discuter. Mais en fait, il se traduit essentiellement par des polysérites à rechute et le tableau clinique d'ensemble est différent.

+ *L'Hépatite post-transfusionnelle :*

Elle a pu être suspectée dans nos observations n° 1 et n° 3 en raison du sub-ictère et de la montée des transaminases ainsi que de la perturbation modérée des tests de floculation. Dans l'observation n° 3 la recherche d'antigène Australia a même été positive. En fait dans le syndrome mononucléosique la perturbation des bilans hépatiques est toujours très modérée (12-30) et deux bilans successifs à quelques jours d'intervalle permettant en général d'écarter ce diagnostic.

+ *Les autres causes de syndrome mononucléosique :*

peuvent se discuter. La découverte de ces cellules atypiques doit donc entrainer un bilan biologique et sérologique.

La réaction de PAUL-BUNNEL-DAVIDSON ainsi que MNI test sont, nous le verrons dans la plupart des cas négatifs dans le syndrome mononucléosique après chirurgie cardiaque. La notion de groupe sanguin ne semble pas intervenir. EYQUEM avait en effet constaté que certains sujets du groupe A n'avaient pas la possibilité d'élaborer des anti-corps de DAVIDSON dans la mononucléose infectieuse. Cette constatation n'est pas retrouvé dans les syndromes mononucléosiques post-transfusionnels (12). Il faut cependant savoir que l'on relève dans la littérature près de 13 % des cas de syndromes mononucléosiques post-transfusionnels avec réaction de PAUL-BUNNEL-DAVIDSON faiblement positive. Nous verrons dans notre chapitre étio-pathogénique, qu'il s'agit là de discussion non encore définitivement éclaircies.

Dans notre observation n° 3 la réaction de P.B.D. a été faiblement positive.

- Parmi les autres causes de syndromes mononucléosiques il faut essentiellement évoquer la toxoplasmose acquise post-transfusionnelle. Le sérodiagnostic de toxoplasmose peut être positif chez de très nombreux sujets adultes sans que l'on puisse vraiment attribuer une réelle signification à ce résultat.

Sur les 53 observations de syndromes mononucléosiques post-transfusionnels rapportés par CALAMY 29 cas de sérodiagnostic de toxoplasmose se sont avérés positifs.

Il sera donc nécessaire dans tous les cas d'effectuer deux prélèvements successifs, suffisamment espacés pour apprécier la cinétique du titre des anti-corps avant d'évoquer la toxoplasmose en activité.

F - DISCUSSION ETIOPATHOGENIQUE

Bien des inconnues persistent encore concernant l'étiopathogénie exacte de ce syndrome.

Il est actuellement supposé par tous les auteurs que les syndromes mononucléosiques survenant après chirurgie cardiaque sont secondaires à la quantité massive de sang nécessaire au fonctionnement de la circulation extra-corporelle. Ils doivent donc être rattachés du point de vue conception étiopathogénique au syndrome mononucléosique post-transfusionnel (7-12-30).

L'hyperplasie du système réticulo-endothélial, la libération de ces cellules, l'hyperbasophilie des éléments mononucléés peuvent être interprétées comme les témoins de l'hyperfonctionnement de ce système immunologiquement compétent à une agression antigénique de quelque nature qu'elle soit.

Les recherches étiologiques actuelles essayent de préciser la nature exacte de cette agression antigénique, dans le cadre particulier de la chirurgie cardiaque.

Trois questions ont pu être soulevées :

1°) s'agit-il d'une mononucléose atypique transmise ou tout au moins d'une affection voisine de même étiologie = le virus EBSTEIN-BARR ?

2°) quel est le rôle exact joué par les cytomégalovirus dans la génèse de ce syndrome ?

3°) s'agit-il d'une affection purement d'origine immunitaire ?

Nous allons essayer de faire le point actuel des différents travaux concernant ces trois hypothèses.

1°) Peut-il s'agir d'une mononucléose atypique transmise ?

Cette question a pu être soulevée du fait des ressemblances clinique, biologique et hématologiques existant entre ces deux affections.

La réaction de PAUL-BUNNEL-DAVIDSON est le plus souvent négative dans le syndrome mononucléosique après chirurgie cardiaque. (Nous avons cependant vu que dans certains cas il pouvait être faiblement positif.)

Cet argument ne peut cependant être suffisant pour admettre la différence entre les deux affections si l'on admet la théorie de EVANS (21) selon laquelle seules les mononucléoses infectieuses cliniquement sévères ont une réaction de PAUL-BUNNEL-DAVIDSON positive.

Ainsi PALOHEIMO (50) a rapporté l'observation d'un syndrome mononucléosique à réaction de P.B.D. négative après C.E.C. Un des donneurs avait une réaction de P.B.D. positive sans aucun autre signe de mononucléose infectieuse. On a pu donc conclure à une mononucléose antérieure chez ce donneur.

Il faut cependant constater que toutes les tentatives de transmissions expérimentales de la mononucléose tant chez l'homme que chez l'animal par voie sanguine (WISING, SOHIER et LEPINE - EVANS - PETRIDES) ont été des échecs. Ceci va à l'encontre de l'hypothèse d'une transmission à l'occasion des transfusions.

En effet l'étude de ces travaux objective :

- que les résultats significatifs montrent presque toujours une discordance entre les signes cliniques, hématologiques, et la réaction de P.B.D.

- que les mêmes auteurs en utilisant la même méthodologie ont été incapables de reproduire leurs premiers succès.

NIEDERMAN avance l'hypothèse permettant d'expliquer ces échecs expérimentaux, selon laquelle seulement 1 à 2 % des infections se manifesteraient par des signes cliniques ou des manifestations sérologiques.

Malgré ces théories, il semble actuellement admis qu'il est peu probable qu'il s'agisse d'une transmission d'une mononucléose à l'occasion des transfusions massives mais il est vraisemblable qu'il s'agisse de deux affections différentes tant dans leur expression clinique que sérologique.

Existe-t-il cependant une étiologie commune entre ces deux syndromes : quel est le rôle joué par le virus EBSTEIN-BARR ?

En 1968 HENLE et coll. (31) ont rattaché la mononucléose infectieuse à un virus : "l'Ebstein-Barr virus" en montrant qu'il existait un taux d'anticorps fixant le complément pour l'E.B. virus élevé à la phase aigüe de la maladie avec montée significative de ce taux à plusieurs examens successifs.

Les mêmes constatations ont été faites par GERBER et coll (26).

Cependant ce virus faisant partie du groupe des "Herpès virus", parfois appelé "Herpès like virus" est très répandu et avait été primitivement découvert par EBSTEIN et BARR dans les cellules lymphoblastiques des tumeurs de BURKITT.

La forte proportion des "particules incomplètes" (il est dit défectif) pourrait expliquer le faible pouvoir infectieux de ce virus.

C'est ainsi qu'il est très difficile :

- de le transmettre expérimentalement à l'animal

- de le transmettre à une culture neuve selon les techniques visuelles,
- dans une même culture seulement un faible pourcentage de cellules contiennent ce virus.

- L'hypothèse selon laquelle l'E.B. virus pourrait être en cause dans ces syndromes mononucléosiques a été envisagée surtout à la suite des études de Gerber et coll. (26) portant sur 54 patients subissant une intervention cardiaque sous circulation extra-corporelle :

. 5 de ces patients ont été sélectionnés parce que non porteurs d'anticorps anti-E.B. avant l'intervention..

.. dans 4 cas le taux d'anticorps fixant le complément pour l'E.B. s'élève de façon significative à deux examens successifs après l'intervention.

.. dans 1 cas seulement on constate les éléments d'un syndrome mononucléosique avec réaction de PAUL-BUNNEL-DAVIDSON positive au 1/56ème.

- Le taux élevé des anti-corps avant l'intervention chez un grand nombre de patients peut s'expliquer : DIEHL et HENLE (17) avaient supposé que l'E.B. virus qui, nous l'avons dit fait partie du groupe des "Herpès virus", pouvait persister après une "primo-infection dans le système lymphopoïétique avec par conséquent un taux d'anticorps fixant le complément élevé en permanence.

Dès lors, pour les autres cas, si l'on admet :
- que toutes les formes de la maladie peuvent se voir en fonction de l'intensité de la réponse du système réticulo-endothélial depuis les formes passées inaperçues jusqu'à la grande mononucléose infectieuse,
- et la théorie d'EVANS que nous avons déjà cité,

il est permis de supposer que l'Ebstein-Barr virus peut être l'agent responsable de ce syndrome mononucléosique particulier.

Dans ce cas également les difficultés rencontrées en laboratoire pour transmettre cet agent pathogène, pourraient ne pas être retrouvées dans les conditions bien particulières qu'offre la chirurgie cardiaque, du fait de la grande quantité nécessaire de sang transfusé, et des conditions favorables de réceptivité créées par la circulation extra-corporelle et l'agression opératoire.

Il s'agit là en fait, d'une hypothèse qui, bien que très plausible n'est pas prouvée par les travaux actuels. Elle semble même peu soutenue par les différentes écoles et abandonnée aux dépens de la théorie des cytomégalovirus.

On doit remarquer que dans notre observation n° 2 deux prélèvements successifs ont montré à 15 jours d'intervalle, pendant l'évolution du syndrome mononucléosique, une ascension significative du taux des anticorps fixant le complément pour l'E.B. virus.

Ceci traduit certainement une infection en évolution.

Mais en fait les questions qui se posent alors, comme dans toutes les observations publiées comportant une montée significative du taux des anticorps,sont les suivantes :

.. s'agit-il d'une transmission du virus pendant les transfusions pouvant alors être responsable du syndrome mononucléosique ?

.. s'agit-il au contraire d'une simple émergescence de la maladie latente du fait de la situation particulière sans aucun rapport avec le syndrome mononucléosique ?

Nous ne possédons pas assez d'arguments pour répondre à une de ces deux questions.

Dans nos deux autres observations, malgré un syndrome mononucléosique évident, le taux d'anticorps anti-E.B. est resté bas.

2°) Quel est le rôle joué par les cytomégalovirus ?

La maladie à inclusion cytomégalique est rare chez l'adulte, et ne se voit dans sa forme complète que dans certaines conditions pathologiques, essentiellement lorsque les réactions immunologiques de défense de l'organisme sont très affectées. (EVANS (21) - WILLIAMS) (DUVALL et coll.)(19) (KLEMOLA et coll.)(41)

Au contraire la présence d'anticorps anti-cytomégalovirus est très répandue. KAARIAINEN (37) trouve des anticorps fixant le complément sur une population de 626 personnes :

dans 47 % entre 10 et 12 ans
dans 68 % entre 15 et 35 ans
dans 81 % entre 36 et 60 ans.

WELLER et HANSHAUW (67) ont également montré que ces cytomégalovirus ne sont pas antigéniquement homogènes. Ainsi on peut expliquer en partie, la variabilité de leur pourvoir pathogène.

En 1966, KLEMOLA et KAARIAINEN ont pour la première fois évoqué l'hypothèse selon laquelle le cytomégalovirus pourrait être l'agent responsable des syndromes mononucléosiques post-transfusionnels (40).

Dans ce travail, ils isolent chez 5 malades présentant un syndrome mononucléosique dans les suites d'une intervention sous circulation extra-corporelle, le cytomégalovirus dans les urines. Ils démontrent parallèlement une ascension significative du taux des anticorps déviant le complément.

Au contraire chez aucun des 19 malades d'un lot

témoin, présentant une mononucléose infectieuse, ils ne constatent l'ascension des anticorps anti-cytomégalovirus. La même constatation est faite chez 130 patients présentant des maladies infectieuses variées.

Dès lors ils soulèvent l'hypothèse d'une ascension des anticorps sous l'effet d'une réactivation d'une infection latente.

LANG et coll. (44) isolent également le cytomégalovirus dans les urines chez 3 de leur 4 patients présentant un syndrome mononucléosique après chirurgie cardiaque.

Parallèlement ils ne peuvent isoler de cytomégalovirus dans les urines d'aucun des 100 enfants de 6 à 10 ans, et de 400 adolescents ou adultes témoins.

Ainsi ils peuvent très justement prouver que l'excrétion urinaire de cytomégalovirus, si elle est exceptionnelle chez l'adulte sain, est par contre fréquente dans le cas de syndrome mononucléosique post-transfusionnel.

FOSTER et JACK (23) isolent en 1968 le cytomégalovirus dans les leucocytes circulant à deux reprises à sept jours d'intervalle chez des patients présentant également le même syndrome après C.E.C. avec parallèlement ascension significative du taux des anticorps.

En 1968, LANG et coll. (44) retrouvent également dans les urines de 4 patients présentant des cellules mononucléées atypiques après chirurgie cardiaque, le cytomégalovirus dans les urines. Dans 3 cas, ils l'isolent parallèlement dans les leucocytes circulant prouvant ainsi la virémie.

En 1969, dans un travail complémentaire (44) ils isolent ce cytomégalovirus dans les urines de 4 donneurs de sang frais. Ils étudient dans ce travail 4

autres patients avec syndrome identique. Leur sérum avant l'intervention ne contenait pas d'anticorps fixant le cytomégalovirus. Après l'intervention ils constatent une ascension significative du taux des anticorps.

Ils concluent dès lors que ces 4 patients ont développé après l'intervention, sous circulation extracorporelle, parallèlement un syndrome mononucléosique à PAUL-BUNNEL-DAVIDSON négatif et une infection à cytomégalovirus. Ils supposent également que ce virus a pu être transmis par le sang frais.

FOSTER et JACK (24) constatent dans un autre travail chez 6 patients présentant un syndrome mononucléosique post-transfusionnel une montée du taux des anticorps significative. Dans un cas, ce taux était également très élevé chez un donneur.

Parallèlement dans 5 autres cas, ils constatent après l'intervention, des stigmates d'une infection récente par le cytomégalovirus mais dans ces cas, sans aucun signe de syndrome mononucléosique.

Ils concluent donc que le cytomégalovirus peut être suspecté comme étant l'agent responsable du syndrome mononucléosique, mais qu'il peut également s'agir de deux éléments différents : d'une part une infection par cytomégalovirus après la chirurgie cardiaque, d'autre part par un syndrome mononucléosique traduction d'une réponse du système réticulo-endothélial, à une agression antigénique autre que le cytomégalovirus.

Récemment en France, CALAMY et coll.(13) ont également isolé ce cytomégalovirus dans les leucocytes circulant de 3 de leurs patients présentant un syndrome mononucléosique après chirurgie cardiaque. Ils prouvent ainsi un état de virémie à cytomégalovirus.

Il est donc incontestable à la suite de l'analyse de ces différentes publications que parallèlement au syndrome mononucléosique, il existe fréquemment une infection

à cytomégalovirus qui pourrait être l'agent causal.

D'un point de vue pathogénique pur, quelle est l'origine de cette infection à cytomégalovirus.

a) L'hypothèse la plus simple est de concevoir l'infection latente du donneur par le cytomégalovirus et que celui-ci soit transmis par les transfusions au receveur.

Ainsi KÄÄRIÄNEN (36) a publié une étude comparative post opératoire portant sur :

- 21 patients opérés sous C.E.C. avec du sang frais,
- 62 patients dont 32 ont été transfusés avec du sang conservé,
  et 27 n'ont pas été transfusés.

Chez les 21 patients transfusés avec du sang frais on note un syndrome mononucléosique avec ascension significative du taux d'anticorps "Ad 169" et "Davis" de 0 en pré-opératoire à 1/256ème au 90ème jour et 1/164ème au 130ème jour.

Ils isolent le virus dans les urines au 40ème jour. Des études comparatives entre les réactions de fixation du complément faites avec l'antigène préparé à partir des cultures de cytomégalovirus et l'antigène des souches "Ad 169" et"Davis" ont alors montré des corrélations étroites.

Chez 8 autres patients la montée des anticorps a été peu significative ; 1/16ème à 1/64ème.

Dans le lot des 62 autres patients, ils ne constatent pas de montée significative.
Cette étude est en faveur de l'origine transfusionnelle de ce cytomégalovirus.

Mais pourquoi le virus latent chez le donneur devient-il pathogène chez le receveur ?

Les conditions particulières de la chirurgie cardiaque (circulation extra-corporelle, altérations leucocytaires, hypothermie, choc opératoire, troubles vaso-moteurs,...) pourraient jouer un rôle en diminuant de façon significative, les réactions de défense de l'organisme créant ainsi un "état de moindre résistance".

L'étude des donneurs est très difficile du fait de leur grand nombre en chirurgie cardiaque. Nous avons cependant vu que dans certains cas elle a été possible (24) et qu'il a pu être prouvé qu'ils étaient infectés de façon latente et récente.

Le pourcentage des donneurs de sang porteurs de virus a été ainsi évalué à 6 % (50). Le pourventage de donneurs ayant un taux d'anticorps élevé pour les cytomégalovirus est de 65 % (39)(41).

b) Une seconde hypothèse pourrait également être admise : on peut concevoir que le cytomégalovirus infecte de façon latente le receveur avant l'intervention, et qu'il devient pathogène à l'occasion de celle-ci du fait des conditions particulières de moindre résistance de l'organisme.

Il ne s'agirait plus alors d'une affection secondaire aux transfusions massives mais simplement d'une affection en rapport avec l'agression chirurgicale elle-même. Dans les autres étiologies de syndromes mononucléosiques post-transfusionnels, il est également frappant de constater qu'il existe dans la majorité des cas, un stress chirurgical important.

Enfin, il peut également être admis qu'il puisse s'agir d'une infection acquise en post-opératoire, du fait de la grande réceptivité de l'organisme.

D'un point de vue pratique, la recherche d'une infection par cytomégalovirus doit être effectuée de la façon suivante (13) :

1°) à la phase aigüe du syndrome mononucléosique

et à deux reprises à 7 ou 8 jours d'intervalle, est réalisée une innoculation de la couche leucocytaire du sang sur cellules fibroblastiques humaines. Pour admettre comme positif les résultats il faut alors exiger, après un temps de culture long,minimum 1 mois (67) les conditions suivantes :

- premièrement, l'observation d'un effet cytopathogène caractéristique d'un cytomégalovirus avec formation d'inclusions intra-nucléaires,
- deuxièmement, la préparation à partir de ce virus d'un antigène qui dévie le complément en présence d'un sérum de référence humain anticytomégalique.

Cette étude d'innoculation de la couche leucocytaire n'a pas été effectuée chez nos trois malades.

Ainsi peut être prouvé la virémie.

2°) l'étude des réactions de fixation de complément doit être effectuée en phase aigüe avec deux prélèvements à 10 jours d'intervalle. Le tirage des anticorps déviant le complément doit être fait avec un antigène de référence de virus cytomégalique humain.

Dans nos deux premières observations, ce titrage s'est avéré normal.

En fait de nombreux prélèvements sont souvent indispensables pour affirmer l'ascension significative de ce taux.

L'existence de plusieurs groupes de cytomégalovirus pathogènespeut rendre cet examen difficile. La réponse positive ne se faisant que pour le groupe intéressé par l'antigène en présence. (68)

3°) Enfin la recherche de grandes cellules à inclusion cytomégalique dans les urines, est souvent plus difficile et plus alléatoire.

III - Est-ce une affection d'origine purement immunitaire ?

Certains auteurs pensent que les cellules atypiques observées après chirurgie cardiaque, pourraient être le reflet d'une réaction immunologique de l'hôte contre le greffon ou mieux du greffon contre l'hôte.

PETRATKIS et POLITIS (54) en étudiant la durée de survie des leucocytes dans le sang total conservé, ont montré qu'après des durées variant de 4 heures à 32 jours, un grand nombre de cellule mononucléées "viables" étaient transmises par les transfusions. Il y a donc homogreffe de cellules mononucléées. Nous avons vu que ces cellules sont immunologiquement compétentes en puissance.

Ces auteurs se demandent si ce syndrome ne pourrait pas être un exemple de maladie du greffon contre l'hôte, induite par les transfusions.

Une telle réaction ne serait constatée que chez des patients aux défenses immunologiques diminuées, par les conditions particulière du "stress".

D'autre part, d'autres travaux ont montré que les cellules mononucléées hyperbasophiles étaient identiques à celles observées lorsqu'on mélange et cultive des leucocytes de deux sujets génétiquement différents (3). Cette réaction est également semblable aux effets de la phytohémagglutinine.(68)

Enfin les réactions immunologiques de greffe, - en particulier dans la réaction du greffon contre l'hôte ("Rhunt Disease") - s'accompagnent d'une prolifération de cellules à cytoplasme très hyperbasophile.

Il ne semble pas cependant que la constatation de cellules hyperbasophiles, soit un argument suffisant pour affirmer la réaction entre un greffon et son hôte.

Dans tous les autres syndromes mononucléosiques on constate les même cellules atypiques sans que le phénomène de greffe puisse être évoqué.

Il s'agit donc là d'une théorie, qui, bien que séduisante dans sa conception, est peu probable et difficilement défendable.

Il est donc difficile, à la suite des lectures des différents travaux publiés, de conclure. Toutes les hypothèses émises sont plausibles, mais il manque toujours assez d'arguments formels pour les affirmer.

- *Il est possible que plusieurs causes soient intriquées, et en particulier qu'il s'agisse d'une infection à cytomégalovirus survenant chez des patients, dont les réactions de défense sont altérées par les réactions immunologiques consécutives aux réactions de greffe induites par les transfusions*

G - EVOLUTION ET TRAITEMENT

Une des principales caractéristiques de ce syndrome est son excellente tolérance clinique.

- L'évolution est toujours bénigne lorsque le syndrome mononucléosique est pur, isolé.

Il faut cependant souligner qu'il peut être associé à d'autres complications post-opératoires qui règlent alors le pronostic.

Nous avons vu que la durée moyenne d'évolution de la courbe thermique et des désordres hématologiques était de 35 à 40 jours.

Cette fièvre post-opératoire n'est en rien influencée par le traitement.

- Les corticoïdes, les anti-inflammatoires et les antibiotiques n'ont aucun intérêt.

Dans tous les cas où ils ont été prescrits (12)(27)(obs. n° 1-3) ils n'ont pas modifié l'évolution.

Dans l'hypothèse d'une infection à cytomégalovirus, il faut également souligner l'inutilité des drogues (67) interferon ou antagonistes des virus.

En conclusion, l'évolution est toujours favorable en l'absence de traitement, et aucune thérapeutique n'influence cette évolution.

CONCLUSION

Il s'agit donc d'un syndrome, de connaissance relativement récente, qui, du fait de la multiplication des interventions de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle est appelé à être fréquemment rencontré.

Son début et son évolution fébrile doivent toujours faire suspecter la surinfection post-opératoire qui peut d'ailleurs être associée.

Son évolution lorsqu'il est isolé est toujours favorable en l'absence de traitement : il s'agit d'une "complication bénigne".

L'étiologie est encore mal précisée mais il est fortement probable qu'il s'agisse d'une infection à cytomégalovirus induite par les transfusions massives peut être développée à la faveur d'une diminution des réactions de défense de l'hôte par réaction immunologique de greffe.

Vu et Permis d'imprimer

TOULOUSE, le 12 Novembre 1971

Le Président

DARDENNE P.

Le Président du Conseil
de l'Université PAUL-SABATIER.

LARENG L.

- VII -

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDERSON (R) - LARSON (O) - Fever, Splenomegaly and atypical lymphocytes after open heart surgery. - LANCET : 1963. 2 - 947.

2. ANDERSON (JP) - STERN (H) - Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis - BRIT. MED. J : 1966. I - 672

2 bis. AUVERGNAT (J.C) - PRIS (J) - MONNIER (J) - Hépatite et Syndrome monónucléosique (à propos d'une observation) - REV. MED. TOULOUSE 1971 - 663

3. BAIN (B) - VAS (MR) - LOWENSTEIN (L) - The development of large immature mononucleose cells in mixed leucocytes cultures - BLOOD : 1964. 23 - 108

4. BANG (J) - Experiments with the transmissions of infectious mononucleosis to man - ACTA.MEDICA.SCAND : 1943. 113 - 304.

5. BASTIN (R) - LAPRESLE (C) - DUFRESNE (F) - ROY (C) - Syndrome mononucléosique après exsanguino-transfusion BULL. MEM. SOC. MED. HOPITAUX PARIS : 1964. 115 - 1197.

6. BASTIN (R) - LAPRESLE (C) - DUFRESNE (F) - Syndromes mononucléosiques après interventions cardiaques ou pulmonaires - BULL. MEM. SOC. MED. HOPITAUX PARIS : 1964. 115 - 1183.

7. BASTIN (R) - LAPRESLE (C) - DUFRESNE (F) - Syndrome fébrile avec réaction sanguine mononucléosique après chirurgie thoracique. Entité clinique observée surtout après intervention à coeur ouvert. PRESSE MEDICALE : 1965. 73 - 63.

8. BATTLE (JD) - HEWLETT (JS) - Hematologic changes observed after extra-corporel circulation during open heart operations. CLEVELAND CLINIC QUATERLY : 1958. 25 - 112.

9. BERGSTROM (L) - and DALSTROM (H) - Fever with a blood picture resembling infectious mononucléosis in operated tuberculosis cases. ACTA. TUBERC. SCAND. : 1957. 34 - 132.

10. BINET (JL) - MATHE (G) - Etude en microscopie optique et électronique des cellules immunologiquement compétentes au cours des réactions de greffe. COMPTE RENDU D'ACADEMIE DES SCIENCES : 1961. 253 - 1852.

11. CALAMY (G) - Les syndromes mononucléosiques. REVUE DES MEDECINE : 1971. 12 - 525.

12. CALAMY (G) - Etude de 53 cas de syndromes mononucléosiques post-transfusionnels (avec description de quelques cas de septicémie associée). THESE. MED. PARIS 1969.

13. CALAMY (G) - FERCHAL (F) - PEROL (Y) - BASTIN (R) Syndromes mononucléosiques post-transfusionnel et cytomégalovirus (Isolement d'un cytomégalovirus dans le sang de trois malades). LYON MEDICAL : 1971. 225 - 31.

14. CARSTROM (G) - Cytomégalovirus infectious complicating open heart surgery. SCAND.J. THORAC. CARDIOVASCUL. SURG. 1968. 2 - 57 - 62.

15. CATTAN (R) - REY (M) - MAGHSOUDNIA (H) - M.I. ictérigène renseignements fournis par la biologie et la ponction biopsie. NOUV.REV.FRANC.HEMATOL. 1961. I - 329.

16. DAVIDSON (I) - FRANCOIS (P) - Emploi du "test différentiel" dans le diagnostic de la M.N.I. REVUE HEMAT. 1955. 10 - 647.

17. DIELH (W) - HENLE (G) - HENLE (W) - KOHN (G) - Demonstration of a herpes group virus in cultures of peripher leucocytes from patients with infectious mononucléosis JOURNAL OF VIROLOGY : 1968. 2 - 663.

18. DIOSI (P) - MOLDOVAN (G) - TOMESCU (N) - Latent cytomegalovirus infectious in blood donors. BRIT. MED. J. 1969. 4 - 660.

19. DUVALL (CP) - CASAZZA (AR) - GRIMLEY (PM) - CARBO NE (PP) - ROWE (WP) - Recovery of cytomegalovirus from adults with neoplasic disease. ANN. INT. MED. 1966. 64 - 531.

20. EMBIL (JA) - FOLKINS (DF) - HALDAN (EV) - VAN ROOYE (CE) - Cytomegalovirus infectious following extracorporal circulation in children. A propective Study. - LANCET : 1968. II - I - 51.

21. EVANS (AS) - Further experimental attemps to transmit infectious mononucléosis to man. J.CLIN.INVESTIG. : 1950. 29 - 508.

22. FOSTER (KM) - JACK (I) - Post-transfusion mononucleosis. AUS. ANN. MED. 1966. 15 - 305.

23. FOSTER (KM) - JACK (I) - Isolation of cytomegalovirus from the blood leucocytes of a patient with post-transfusion mononucleosis. AUS. ANN. MED. 1968. 17 - 135.

24. FOSTER (KM) - JACK (I) - A prospective study of the role of cytomegalovirus in post-transfusion mononucleosis. NEW. ENG. J.MED. 1969. 280 - 1311.

25. GERBER (P) - HAMRE (D) - HOY (RA) - ROSENBAUM (EN) - Infectious mononucleosis : complement fixing antibodies to herpes like associated with burkitt lymphoma. SCIENCES 1968. 161 - 173.

26. GERBER (P) - WALSH (JH) - ROSENBLUM (EN) - PUCELL (RH) - Association of E.B. virus infection with the post-transfusion sundrome. LANCET 1969. 1 - 593.

27. GRADVOHL (P) - Syndrome mononucléosique post-chirurgie cardiaque. THESE MED. MONTPELLIER 1969.

28. GIROUD (P) - CAPPONI (M) - DUMAS (N) - Rapports de la M.N.I. et des rickettsioses. NOUV. REV. FRANC. HEMATOL. 1961. 1 - 349.

29. HANSHAW (JB) - Cytomegalovirus complement fixing antibody in microcephaly. NEW. ENG. J.MED. 1966. 275 - 476.

30. HORTON (EH) - Infectious mononucleosis like syndrome after transfusion. BRIT. MED. J. 1966. 55 - 1419.

31. HENLE (G) - HENLE (W) - DIEHL (V) - Relation of Burkitt's tumor associated herpes type virus to infectious mononucleosis. PROC. NAT. Acad. SCIENCES 1968. 59 - 94.

32. HOLSWADE (GR) - ENGLE (MA) - FRANK REDO (S) - EDWARD (I) - GOLDSMITH (MD) - JEREMIAN (A) - BARONDESS (MD) - Development of viral diseases and a viral diseases like syndrome after extra corporal circulation. CIRCULATION 1963. 27 - 812.

33. JACK (I) - AULIFFE (KC) - Sero epidemiological study of cytomegalovirus infectious in Melbourne children and some adults. MED. J. AUSTRAL. 1968. 55 - 206.

34. JACK (I) - TODD (H) - TURNER (EK) - Isolation of human cytomegalovirus from the circulating leucocytes of a leukeemic patient. MED. J. AUSTRAL. 1968. 55 - 210.

35. JONKO (A) - PALOHEIMO - Sub-clinical cytomegalovirus infectious and cytomegalovirus mononucleosis after open heart surgery. AM. J. of CARDIOLOGY 1968. 22 - 128.

36. KÄÄRIÄINEN (L) - PALOHEIMO (J) - KLEMOLA (E) - MAKELA (T) - KOIVUNIEMI (A) - Cytomegalovirus

mononucleosis ; isolation of the virus and demonstration of subclinical infectious after fresh blood transfusion in connection with open heart surgery. - Annals Med. Exp. Biol. Ferm. 1966. 44 - 297. Rev. Prat. 1967. 17 (30) - 4219.

37. KAÄRIÄINEN (L) - KLEMOLA (E) - PALOHEIMO (J) - Rise of cytomegalovirus antibodies in an infectious mononucleosis like syndrome after transfusion. BRIT. MED. J. 1966. I - 1270.

38. KANTOR (GL) - GOLDBERG (LS) - JOHNSON (BL) - DERECHIN (MN) - BARNETT (EV) - Immunologic abnormalities induced by post perfusion cytomegalovirus infectious.
Annals of Internal Medecine. 1970. 73 - 553.

39. KAPSENBERG (JB) - LANGEN HUYSEN (MNAC) - NIEWEG (HO) - DEISS (H) - Post transfusion mononucleosis with heterophil antibodies (cytomegalovirus and E.B. (virus).
Acta. Med. Scand. 1970. 187 - 79.

40. KLEMOLA (E) - and KAÄRIÄINEN (L) - Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis.
BRIT. MED. J. 1965. 2 - 1099.

41. KLEMOLA (E) - VON ESSEN (R) - PALOHEIMO (J) - and Al. - Cytomegalovirus antibodies in donors of fresh blood to patients submitted to open heart surgery.
SCAND. J. Infect. Dis. : 1969. 1 - 137.

42. KRELL (I) - ZAROFF (LI) - CANTER (JW) - KRASNA (I) - BARONOFSKY (ID) - A syndrome following total body perfusion.
Surg. Gynec. Obstet. : 1960. III - 317.

43. LANG (DJ) - SCONICK (E) - VILLERSON (JT) - Associa-

tion of cytomegalovirus infection with the post perfusion syndrome.
NEW ENGL. J. MED. : 1968. 278 - 1147.

44. LANG (DJ) - HANSHAW (JB.JB) - Cytomegalovirus infection and the post perfusion syndrome. Recognition of primary infectious in four patients.
NEW ENGL. J. of Med. : 1969. 280 - 1145.

45. LANGENHUYSEN (MM) - Cytomegalovirus mononucleosis following blood transfusion.
T. Geneesk : 1962. 112 - 2125.

46. MAFART (Y) - DEVILLER (P) - CORNEE (J) - JOSSERAND (C) - Les syndromes mononucléosiques -
VIE MED. : 1966. 47 - 387.

47. MATHE (G) - SEMAN (G) - Les désordres hématologiques dans la mononucléose infectieuse.
REV. Prat. : 1962. 12 - 2687.

48. MEDEARIS (DN) - Observations concerning human cytomegalovirus infection and disease.
BULL. JOHNS. HOPKINS HOSP. : 1964. 114 - 181

49. PALOHEIMO (JA) et Al. - A mononucleosis like syndrome following surgery and blood transfusion.
Duodecum. : 1965. 81 - 428.

50. PALOHEIMO (JA) et Al - A case of mononucleosis like syndrome after blood transfusion from a donor with asymptomatic mononucleosis.
J. CARDIOVASC. SURG. : 1965. 6 - 558.

51. PALOHEIMO (JA) - Subclinical cytomegalovirus infectious and mononucleosis after open heart surgery.
AM. J. J CARDIOL. : 1968. 22 - 624.

52. PAUL (JR) - BUNNEL (WW) - Présence d'anticorps hétérophiles dans la mononucléose infectieuse.
Am. J. Med. Sciences : 1932. 183 - 90.

53. PERILLE (PE) - GLENN (WL) - fever, splenomegaly, lymphocytis and eosinophilia, a new post cardiotomy syndrome. YALE J.Bio. Med. : 1962. 34 - 626.

54. PETRAKIS (NL) - POLITIS (G) - prolonged survival of viavle unitotically competent mononuclear leucocytes in stored whole blood.
NEW ENGL. J. MED. : 1962. 267 - 286.

55. PIROFSKI (B) - SUTHERLAND (DW) - STARR (A) - GRISWOLD (HE) - Hemolytic anemia complicating aortic valve surgery.
NEW ENGL. J. Med. : 1965. 272 - 235.

56. PIROFSKY (B) - Aortic valve surgery and auto immun hemolytic anemia.
AMER. HEART J. : 1965. 70 - 426.

57. PFEIFFER (E) - Das Drüsenfieber.
JAHRBUCH F. Kinderck. : 1889. 29 - 257.

58. PROUDFOOT (AT) et Al. - infectious mononucleosis like syndrome following hemodialysis for carbon tetrachloride poisoning.
POSTGRAD MED. : 1968. 44 - 249.

59. REYMAN (TA) - Post perfusion syndrome : review and report of 21 cases.
AMER. HEART J. : 1966. 72 - 116.

60. RIEMENSCHNEIDER (TA) and MOSS (AJ) - Post perfusion syndrome : report of four cases and review of literature.
J. PEDIAT. : 1966. 69 - 552.

61. ROSS (BA) - Pyrexie après chirurgie cardiaque dûe à une infection virale transmise par transfusion sanguine.
THORAX : 1964. 19 - 159.

62. SEAMAN (AJ) - STARR (A) - Febril post cardiotomy lym-

phocytic splenomegaly. A new entity.
ANN. SURG. : 1962. 156 - 956.

63. SMITH (DR) - A syndrome resembling infectious mononucléosis after open heart surgery.
BRIT. MED. J. : 1964. 1 - 945.

64. STEVENS (DP) et Al. - Asymptomatic cytomegalovirus infection following blood transfusion in tumor surgery.
J.A.M.A. : 1970. 211 - 1341.

65. ANAKA (KR) Syndrome mononucléosique post-transfusionnel.
BRIT. MED. J. : 1964. 2 - 122.

66. WHEELER (ED) - TURNER (JD) - SCANNEL (JG) - Fever, splenomegaly and atypical lymphocytes. A syndrome observed after cardiac surgery utilizing a pump oxygenator.
CIRCULATION : 1961. 24 - 1070.

67. WHEELER (TH) - The cytomegalovirus : Ubiquitous agents with protean clinical manifestations.
NEW ENGL. J. MED. : 1971. 4 - 203. (1)
1971. 5 - 285. (2)

68. YOFFEY (JM) - WINTER (GCB) - OSMON (DG) - MEEK (ES) - Morphological studies in the culture of human leucocytes with phytohemogglutinin.
BRIT. J. Hoemat. : 1965. II - 488.